
Antimikrobiyal Tedavide Gözönüne Alınması Gereken Durumlar: Farmakokinetik ve Farmakodinamik Yaklaşım

Lütfiye EROĞLU*

* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

Alman farmakolog Domagk'ın 1934 yılında yapısında sülfonilamid taşıyan boyanın streptokokal infeksiyonlarda etkinliğini göstermesinden, İskoç bakteriyolog A Flemeng'in 1928'de penisilini bulması ama 1940'da HW Florey tarafından izole edilmesinden sonra ardi ardına tedaviye verilen antimikrobik droglarla bir yandan infeksiyon hastalıklarının tedavisinde büyük başarılar elde edilirken diğer yandan bu drogların daha iyi kullanımlarına ilişkin bilgi birikimi oluşmaya başlamıştır.

Antimikrobik bir droğu diğer droglardan ayıran en önemli özellik etkisinin verildiği organizmaya (konak) değil, o konağa istenmediği halde konuk olan mikroorganizmalara yönelik olmasıdır. Bu nedenle etkileri daha karmaşıktır. Konak, antimikrobik ve patojenin oluşturduğu bu üçgende her biri birbirlerinden etkilenir. Antimikrobikten beklenen verildiği organizmada konuk olan mikroorganizmanın bulunduğu yere ulaşmış, burada o mikroorganizma ile başa çıkacak miktarda ve sürede bulunmasıdır. Antimikrobik droğu patojene sunan ise konaktır^[1]. Bu uzun yolculukta ve tedavinin başarısında antimikrobik droğu pek çok engel beklemektedir. Burada patojenin özellikleri ayrı bir konu olduğundan konak-antimikrobik droğ ilişkileri üzerinde durulacaktır.

The Aspects Which Might Be Taken into Consideration During Antimicrobial Therapy: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Approach

Key Words: Antimicrobials, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, Efficacy indices

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyaller, Farmakokinetik, Farmakodinamik, Etkinlik indeksleri

Tüm diğer tedavilerde olduğu gibi antimikrobiklerle tedaviye başlamadan önce bireyin; yaşını, varolan diğer hastalıklarını, eliminasyon organlarının durumunu, kullandığı diğer ilaçları, immün sisteminin etkinliğini, ekonomik koşullarını vb. bilmek gerekmektedir. Çünkü bu özellikler droğun etkisinin her aşamasında rol almaktadırlar. Yakın zamana kadar mikrobiyolojik, farmakokinetik ve farmakodinamik parametreler ayrı ayrı değerlendirilirken artık etkin bir tedavi için bu kriterlerden ortak tedavi indeksleri geliştirilmeye başlanmıştır.

Farmakokinetik; verilen dozun sağladığı serum droğ düzeyinin zaman içinde değişimini, farmakodinamik ise serum düzeyi ile etki ilişkisini verir. Başarılı bir tedavi için kuşkusuz verilen antimikrobik dozunun etki-zaman ilişkisini bilmek gerekmektedir. Bunu sağlayan antimikrobik droğun mikrobiyolojik, farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin birlikte kavranmasıdır.

ANTİMİKROBİK DROĞUN ETKİSİNİN AŞAMALARI

Farmasötik Evre

Droğun emilime hazır duruma gelme aşamasıdır. Antimikrobik droğun etkisini oluşturabilmesi için bulunduğu farmasötik biçimden (ilaç) serbestlenmesi gerekmektedir. Tablet, kapsül, draje gibi ağız yolu ile kullanılan katı farmasötik biçimlerde droğun emilime hazır duruma geçebilmesi iki aşamalıdır^[2]. İlk aşama farmasötik biçimin ufak parçacıklara ayrılması (disin-

tegration), ikinci aşama bu parçacıkların içinde bulunan drog (etkin madde) moleküllerinin gastrik sıvıların çözünmesidir (dissolution).

Tam bu noktada “farmasötik yararlılık”dan söz edebiliriz. Bu kavram droğun emilime hazır miktarını tanımlamaktadır. Tanımdan da anlaşılacağı gibi, farmasötik yararlılık ilacın biçiminden ve hazırlanma tekniğinden büyük ölçüde etkilenmektedir. Doğru antimikrobik seçimi kadar önemli olan doğru formülasyon seçimidir^[4]. Ağız yolu ile kullanılan tablet, draje ve kapsül gibi katı farmasötik biçimlerin farmasötik yararlılığı şurup, damla gibi sıvı biçimlere göre daha düşüktür. Ayrıca gerek çocuklar gerekse yaşlılar için sıvı preparatların kullanımı daha uygundur^[3].

Farmakokinetik Evre

Beden (konak) özelliklerinin antibiyotigi etkilediği evredir. Droğun emilim, dağılım, metabolizma (biyotransformasyon) ve atılım aşamalarını kapsar. Kan/serumdaki antimikrobik yoğunluğu (konsantrasyon) ile zaman arasındaki ilişkiyi belirler. Uygulanan drog ile alınan yanıt arasında niceliksel (kantitatif) bir ilişki vardır. Farmakolojik yanıt, verilen doz ile ilintilidir. Doz; amaçlanan belli bir farmakolojik etkiyi elde etmek için birim zamanda kullanılan drog birimi/miktarı olarak tanımlanır. Ancak oluşan farmakolojik etki ile verilen doz ya da serum drog düzeyi arasında her zaman birebir ilişki kurulamayabilir^[4].

Emilim: Antimikrobik drog yerel etki amacıyla uygulanmamış ya da doğrudan damar içine enjekte edilmemişse etki yerine ulaşması için uygulama yerinden kan veya lenf dolaşımına geçmeli, diğer deyişle emilmelidir. Aminoglikozidler ve bazı antibiyotikler oral yoldan emilmediklerinden parenteral uygulanırlar^[5]. Beklenen etkinin elde edilebilmesi için antimikrobik droğun serumda belli bir değere (minimum inhibitör/bakterisidal konsantrasyon; MİK/MBK) erişmesi gerekir. Bu değere ulaşma için geçen süreye droğun etki başlama süresi, droğun serumda yükselebileceği en yüksek yoğunluğa doruk değer, (C_{max} ; peak) bir sonraki dozdan hemen önceki yoğunluğa ise çukur değer (C_{min} ; vadi) denilmektedir. Zaman-yoğunluk ilişkisinde eğrinin altında kalan alan (EAA = AUC) ise emilen drog miktarını verir^[4,6].

Antimikrobik droğun emilimi droğun fiziksel-kimyasal özellikleri, ilaç biçimi ve hazırlanma tekniği kadar, bireyin fizyolojik-patolojik koşullarına da bağlıdır. Gerek cilt altına gerekse kas içine yapılan enjeksiyonlarda emilimi etkileyen başlıca faktör kan akım hızıdır. Drog ne kadar geniş bir yüzeye uygulanır ve bu yüzey ne kadar geçirgen ise emilim o ka-

dar hızlı ve tam olacaktır. Emilim yüzeyinin genişliği nedeni ile ince bağırsak droğların emilimi için en uygun alandır. Gastrik sıvıların pH'sı, mide boşalma süresi, gastrik hareketler emilimi büyük ölçüde etkilerler^[2]. Konstipasyon çalkalanmayı azaltarak, diyare emilim için az zaman bırakarak droğun emilimini azaltırlar. Yaşlılarda gastrik sekresyon ve hareketlerin azalması, mide boşalma süresinin uzaması, emilim alanlarının daralması emilen drog miktarını fazla değiştirmeden emilim hızının azalmasına neden olur^[7]. Gastroenterit, steatore, yetersiz beslenme, kalp yetersizliği, hipoksi gibi koşullar ağızdan ve kasiçi verilen antimikrobiklerin emilimlerini olumsuz yönde etkilerler^[2].

Biyoyararlanım; emilimin söz konusu olduğu bir yoldan uygulanan droğun genel dolaşıma geçme hızı ve geçen miktardır. Biyoyararlanımı, kullanılan droğun fiziksel-kimyasal özellikleri kadar uygulanan bireyin fizyolojik-patolojik koşulları da belirler. Aynı etkin maddeyi belirli bir farmasötik biçim içinde taşıyan ilaçlar hem kimyasal hem de farmasötik olarak eşdeğerdirler. Eğer bu ilaçların kanda sağladıkları antimikrobik drog düzeyleri ve kana geçiş süreleri de belirli oranda uyumlu ise ($100 \pm 20/25$) bu ilaçlar biyoeşdeğerdir^[4]. Tedavide aynı etken maddeyi içeren ilaçlardan seçim yaparken biyoeşdeğerlik kavramı dikkate alınmalıdır. Ancak “farmasötik müstahzarların biyoyararlanım ve biyoeşdeğerliğinin değerlendirilmesi hakkında yönetmelik”in 1994 yılında resmi gazetede yayınlanmasına karşın pratikte böyle bir uygulama yaygınlaşmadığından karar verme hekimine kalmaktadır.

Droğun emiliminin başlaması ile birlikte bir yandan da eliminasyon süreci başlar, daha sonra giderek eliminasyon hızlanır ve droğun kandaki yoğunluğu düşer. Birinci derece kinetiği gösteren bir droğun plazmadaki yoğunluğunun yarıya inmesi için geçen süreye plazma yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) ya da eliminasyon yarılanma ömrü denir. Bu birim kararlı kan düzeyine ulaşma, droğun bedenden uzaklaşma sürelerinin belirlenmesinde ve doz aralıklarının saptanmasında yardımcı olur.

$t_{1/2} = 0.693 (cL/Vd)$ fomülünden de anlaşılacağı gibi plazma yarılanma ömrü sanal dağılım hacmi (Vd) ve/veya klerensdeki (cL) değişikliklerden etkilenir. Kararlı kan düzeyine ulaşma için $t_{1/2}$ 'nin 4-5 katı, droğun bedenden tamamen uzaklaşması için ise 10 katı süre gereklidir^[2].

Dağılım: Emilim ile dolaşıma geçen drog moleküllerinin etki yerlerine ulaşmaları için bir ya da daha çok membranı aşmaları gerekir. Antimikrobikler

özelliklerine göre plazma, hücrelerarası sıvı ve hücre içi sıvıda dağılırlar. Bazıları her biri için değişen oranlarda plazma proteinlerine bağlanırlar. Drog molekülleri plazma proteinlerine genelde geri dönüşümlü (reversibl) olarak bağlanırlar ve plazmada bağlı drog ile serbest bölüm arasında bir denge vardır. Farmakolojik olarak etkin olan serbest bölümdür. Ancak serbest drog molekülleri dolaşımdan uzaklaştıkça denge gereği bağlı bölümden drog serbestlenir. Aynı proteine bağlanan antimikrobikler ve endojen maddeler arasında yarışma vardır. Plazma proteinlerine bağlanmış drog depo görevi görür^[4,6]. Aminoglikozidler albumine %10'dan daha düşük oranda bağlanırlarken, seftriakson, sefoperazon, oksasilin yüksek oranda bağlanırlar^[5,6]. Seftriakson glomerüler filtratla atıldığından atılımı yavaşlar ve MİK üzerinde uzun süre kalır^[6,8]. Ancak serbest drog düzeyi ile MİK değeri birbirlerine yakınsa proteine bağlanmanın etkisi olumsuzdur^[8]. Yaşlanma ile birlikte asidik drogları bağlayan serum albumin düzeyi düşerken, bazık drogları bağlayan alfa-1 glikoprotein miktarı artmakta, bu proteinlere bağlanan antimikrobiklerin serbest düzeyleri değişmektedir^[7].

Antimikrobikler özelliklerine göre dolaşımdan çeşitli organ ve dokulara dağılırlar. Antimikrobik droğun konaktaki infeksiyon yerinde bulunan mikroorganizmaya ulaşması gerekir, başka bir deyişle droglar mikroorganizma buluşmalıdır^[1]. Bazı antimikrobikler pH farkından ötürü iyonize biçimde hücre içinde birikebilirler veya lipofil oluşları ve/veya başka özellikleri nedeniyle hücre içine girebilirler. Beta-laktamlar, glikopeptidler ve aminoglikozidler düşük doku yoğunluğu gösterirlerken, makrolidler, kinolonlar, klozampfenikol ve doksisisiklin yüksek doku yoğunluğuna ulaşırlar^[9]. Ancak total doku yoğunluğunun klinik önemi tartışmalıdır. En iyi parametrenin serum serbest drog yoğunluğu olduğu kabul edilir^[9].

Kanlanması çok iyi olan santral sinir sistemine drogların hızla girmeleri beklenir. Ancak beyin ve omurilikteki kapiller ve epitel hücreleri yapıları gereği daha az geçirgendirler ve ayrıca enzimatik kan-beyin engeli de mevcuttur. Suda çözünen antimikrobiklerin santral sinir sistemine geçişleri zordur. Lipidde çözünenler ise pasif diffüzyonla rahatlıkla geçerler. Örneğin; metronidazol, trimetoprim, rifampin^[10]. Ancak meningeslerde hasar kan-beyin engelini bütünlüğünün bozulmasına neden olduğundan, normalde santral sinir sistemine rahat geçemeyen antimikrobikler bu durumda bu engeli aşabilmektedirler^[1]. Bu arada yaşlılarda kan-beyin engelini giderek bütünlüğünü yitirmesi pek çok droğun beyne da-

ha kolay erişmelerine neden olmakta ama aynı zamanda antimikrobiklerin santral sinir sistemine ilişkin istenmeyen etki olasılığı artmaktadır^[7]. Yenidoğanda da kan-beyin engeli tam olgunlaşmadığı için bu dönemde pek çok antimikrobik drog beyne rahatlıkla ulaşır^[4].

Antimikrobiklerin doku dağılımını belirleyen başlıca faktör droğun diffüze olabileceği yüzeyel alan/volüm oranıdır^[9]. İnfeksiyon kapiller geçirgenliği, kan akımını, penetrasyonu değiştirerek dağılımı arttırabildiği gibi fibrin ve apse oluşumu ile de güçleştirebilir^[9]. Apse, kavite, kemik matriksi ve sinir gangliyonu içine yerleşmiş mikroorganizmalara antimikrobiklerin erişmesi hemen hemen imkansızdır^[1,10,11].

Burada sanal dağılım hacmi (Vd)'nden söz etmek gerekir. Bu kavram belirli bir dozda verilen droğun serumda bulunduğu yoğunluğa eşit biçimde dağılabileceği sıvı hacmidir. Hesapla bulunan bu hacim (Vd = Doz/serum drog yoğunluğu) total vücut sıvı bölümüne eşdeğer de olmayabilir. Eğer antimikrobik drog dokulara fazla oranda bağlanıyorsa dağılım hacmi büyük, plazma proteinlerine fazla bağlanıyorsa küçük olacaktır^[4,6]. Yaşlılarda yağ dokusunun beden ağırlığına oranı artmakta, total beden sıvısı ise azalmaktadır. Sonuçta yağda çözünen antimikrobik drogların sanal dağılım hacmi artarken serum yoğunlukları düşmekte, plazma yarılanma ömürleri uzamaktadır. Suda çözünen antimikrobikler için ise tersi geçerlidir^[7].

Etki sonlanması: Droğun emilimi ile birlikte etki sonlanması da birlikte başlar; drog hiç bir değişime uğramadan başlıcası böbrekler olmak üzere çeşitli atılım yollarından vücudu terkedebilir ya da tamamen veya kısmen enzimatik yıkıma uğrayıp metabolitlerine dönüşerek atılabilir. Drog metabolize edici enzimlerin büyük bölümü karaciğerde yer alır. Ancak akciğerler, böbrekler, kan ve bağırsak florası da bazı drogların metabolizmalarını yapabilir^[4,12]. Örneğin imipenem renal tübülüs hücrelerinde bulunan peptidazlar ile inaktif duruma getirildiğinden bu enzimi inhibe eden silastatin ile birlikte kullanılır^[10].

Karaciğerde drogların metabolizasyonunda 1. evre oksidasyon, indirgeme ve kopma reaksiyonlarını kapsar. Bu evrede oluşan metabolitler genellikle ana drogtan daha fazla suda çözünür özelliktedirler ve vücuttan kolaylıkla atılabilirler. Bazen de 1. evre reaksiyonları droğu/metaboliti 2. evreye hazırlar. İkinci evre reaksiyonları droğa ya da metabolitine vücutta bulunan bir kimyasal grubun (glukuronik asit, glisin, glutamin, asetil, metil, sülfat vb.) bağlanması-

dır^[2,4]. Konjugasyon ya da sentetik reaksiyonlar diye anılan bu biyotransformasyon biçimi enerji gerektirir. Yenidoğanda yetersiz olan glukuronik asit konjugasyonu kloramfenikolün neden olduğu “gray baby” sendromundan da kısmen sorumludur^[4]. Yaşlılarda ise 2. evre reaksiyonları pek değişmezken 1. evre reaksiyonları ortalama %30 oranında azalır^[7]. Drog metabolize edici enzimler -özellikle mikrozomal olanlar- çeşitli etmenlerle indüklendikleri gibi inhibe de olurlar. Çocuklar indüksiyona daha çok yaşlılar ise daha az duyarlıdır^[4,7].

Drog ve/veya metabolitleri özelliklerine bağlı olarak başta idrar olmak üzere feçes, solunum havası, ter, göz yaşı ve süt ile atılırlar. Drogların/metabolitlerin idrarla atılımı glomerüler filtrasyon ve/veya tübüler salgılanma işlevleri ile ilişkilidir. Moleküler ağırlığı albuminden düşük olan hemen bütün droglar glomerüler filtrata geçerler. Glomerüler filtrata geçme hızı plazma proteinlerine bağlanma oranı ile ters, glomerüler kan akımı ile doğru orantılıdır. Drogün plazma proteinine bağlanmış bölümü glomerüler filtrata geçemediği için plazma proteinlerine yüksek oranda bağlananların plazma yarılanma ömrü uzun olur. Glomerüler filtrata geçmiş drog molekülleri fiziksel-kimyasal özelliklerine göre tübülüs hücrelerinden geri emilebilirler^[2,4]. Aminoglikozidlerin %90'ı değişmeden glomerüler filtrata geçer, bunun %5'i tübüler reabsorpsiyona uğrar^[5]. Anyon ve katyon yapısındaki droglar farklı taşıyıcı proteinler aracılığı ile tübülüs hücrelerinden aktif olarak atılırlar. Bu yolla atılan penisilinün yüksek serum düzeyini sürdürülebilmesi için gonorede kullanımında sekresyonunu engelleyen probenesid ile birlikte uygulanması olumlu etkileşime bir örnektir^[10].

Diğer bir önemli atılım yolu feçestir. Ağız yolu ile alınan, emilmemiş drog molekülleri ve safra ile atılan drog/metabolitleri bu yolla atılırlar. Sonuçta birim zamanda belirli bir drogdan temizlenen plazma hacmi o drog için sistemik klerens (CL) olarak ifade edilir. Sistemik klerens pratik olarak hepatik ve renal klerensin toplamıdır^[6,9]. Renal klerens gösteren ve üstelik tedavi indeksleri dar olan aminoglikozidler gibi antimikrobiklerin kullanımında kreatinin klerensini bilmek ve ona göre doz ayarlamak gerekir. Kreatinin klerens hesabı için aşağıdaki formülden yararlanılabilir^[7]:

Kreatinin klerensi (mL/dak) = [(140 - bireyin yaşı) x bireyin kilosu] / 72 x serum kreatinin düzeyi % mg

Kadınlar için yukarıdaki formüle göre bulunan değer 0.85 ile çarpılır.

Farmakodinamik Evre

Antimikrobik droğun konağı ve patojen mikroorganizmayı etkilediği evredir. Doz ile etki-zaman ilişkisini belirler. Bir antimikrobik droğun spesifik bir patojeni etkileyebilmesi için bakterinin gerekli yerine bağlanması ve burada yeterli yoğunlukta ve sürede bulunması gerekmektedir. Tanımdan da anlaşılacağı gibi droğun farmakodinamik etkisi serum düzeyi ile ilintilidir, bu nedenle farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler birlikte değerlendirilmektedir^[9]. Diğer bir deyişle antimikrobik droğun etkinliğinin kestirimi için kullanılan etkinlik indekslerinin temeli farmakokinetik ve mikrobiyolojik parametrelerdir^[14-16].

Mikrobiyolojik kriterler^[14]:

- Minimum inhibitör konsantrasyon (MİK)
- Minimum bakterisidal konsantrasyon (MBK)
- Serum inhibitör titrasyon (SİT)
- Bakterisidal hız (BR)
- Postantibiyotik etki (PAE)

Etkinlik indeksleri^[14-16]: Antimikrobik drogların antibakteriyel etkilerinin in vitro değerlendirilmesinde MİK hala iyi bir kriterdir^[9]. Ancak bakterisidal etki ve etki-zaman ilişkisi için fikir veremez. Geçerli bir tedavi için bakterisidal aktivite hızını, bakterisidal etkinin konsantrasyon/zaman-bağımlı olup olmadığını, postantibiyotik etki (PAE), postantibiyotik sub MİK etki varlığını bilmemiz gerekmektedir^[9]. Başarılı bir tedavi için “etkinlik indeksleri” geliştirilmektedir. Aşağıda bunların bazılarını değinilecektir.

Inhibitör oran (Inhibitory ratio: Cmax/MIC): Kararlı durumda antimikrobik drog serum doruk yoğunluğunun infeksiyondan sorumlu patojen için olan MİK değerine oranı konsantrasyon-bağımlı bakterisidal etki gösteren aminoglikozidlerin terapötik etkinliğinin kestirimi için iyi bir indekstir. Burada önemli olan bu oranın yüksekliğidir. Ancak konsantrasyon-bağımlı bakterisidal etkinlik gösteren florokinolonlar için ise AUIC indeksi yeğlenmektedir.

Terapötik süre (Therapeutic time: Cmax/MIC x t_{1/2} / Ln 2): Bu indeks serum drog yoğunluğunun MİK'in 4 katından büyük olduğu süreyi yansıtır ve aminoglikozidlerin tek doz kullanımları için uygun bir indekstir.

Drog yoğunluğunun MİK üstünde olduğu süre (Time for which drug concentration exceeds MIC: t > MIC): Zamana-bağımlı bakterisidal etkinlik gösteren beta-laktam antimikro-

bikler için kullanılan bir indekstir. Ancak zamana-bağımlılığın bakteriyel inokulumun küçük ve/veya çok duyarlı mikroorganizmaların varlığında geçerli olduğunu, inokulumun büyük, patojenin fazla duyarlı olmadığı durumda bakterisidal etkinin konsantrasyon-bağımlı duruma geldiğini unutmamak gerekir. Bu indeks siprofloksasinin solunum yolu nozokomiyal enfeksiyonlarında etkinliği için kullanılmış, $t > MİK$ oranının %100 olduğu durumda tam eradikasyon sağlanırken indeksin %100'ün altına düşmesi durumunda tedavi başarılı olamamıştır.

Plazma drog yoğunluğunun MİK'in üstünde olduğu durumda eğrinin altında kalan alan (AUC for which drug concentration exceeds MIC: $AUC > MIC$): Bu indeks hem C_{max} hem de droğun bedende kalma süresine bağlıdır ve genellikle 24 saatlik AUC ya da total AUC yüzdesi kullanılır. Bu indeksin klinik değeri tam saptanamamıştır.

Yoğunluk indeksi (Intensity index: $C_{max} / MIC \times t > MIC$): Bazı aminoglikozidler için uygun olduğu düşünülmektedir.

Eğrinin altında kalan total alanın (EAA) MİK'e oranı (Ratio of total AUC to MIC: AUC/MIC): Bu indeks de $C_{max}/MİK$ gibi aminoglikozidler ve florokinolonların etkinliği için kullanılır. Hızlı bir eradikasyon için $AUC/MİK$ oranının 125'in üstünde olması gerekir.

Inhibitör eğrinin altında kalan alan (Area under the inhibitory curve: AUCI): Bu indeks $AUC/MİK$ ile sıklıkla karıştırılır. Oysa $AUC/MİK$ 'de total alan kullanılırken AUCI'da konsantrasyonun MİK'in üstünde olduğu parsiyel alan dikkate alınır^[14]. Schentag ve arkadaşları bu parametreyi hem kombinasyon hem de monoterapi için bir kestirim yöntemi olarak sunmaktadırlar^[13]. Başarılı bir tedavi için AUCI-24'ün 250'nin üstünde olması önerilmektedir.

Sonuç olarak antimikrobik droglarla başarılı bir tedavi için; hastanın (konak) fizyolojik-patolojik durumunu, kullandığı diğer ilaçları, patojen mikroorganizmanın niteliklerini ve seçilen antimikrobik droğun mikrobiyolojik, farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini bilmek gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Richmond MH. Beta-lactam antibiotics: The background to their use as therapeutic agents. Paddon&Brooks Limited, Kent, 1981.

2. Benet LZ, Kroetz DL, Sheiner LB. Pharmacokinetics: The dynamics of drug absorption, distribution and elimination. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Rudon Rwi Goodman Gilman A (eds). Goodman's and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed, New York: Mc Graw-Hill, 1996:1-27.
3. Turheim K. Drug dosage in the elderly. Drugs&Aging 1997;13:357-79.
4. Eroğlu L. Farmakoloji; yenidoğan farmakolojisi. Dağoğlu T (ed). Neonatoloji kitabında, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000:799-808.
5. Mörike K, Schwab M, Klotz U. Use of aminoglycosides in elderly patients: Pharmacokinetic and clinical considerations. Drugs&Aging 1997;10:259-77.
6. Nicolau DP, Quintiliani R, Nightingale CH. Antibiotic kinetics and dynamics for the clinician. Med Clin North Am 1995;79:477-95.
7. Hammerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. Clin Pharmacokinet 1998;35:49-64.
8. Turnidge JD. The pharmacodynamics of beta-lactams. Clin Infect Dis 1998;27:10-22.
9. Cars O: Efficacy of beta-lactam antibiotics: Integration of pharmacokinetics and pharmacodynamics. Diagn Microbiol Infect Dis 1997;27:29-33.
10. Baron EJ, Chang RS, Howard DH, Miller JN, Turner JA. Medical Microbiology: A short course. Wiley-Liss, New York, 1994.
11. Cunha BA, Ortega AM. Antibiotic failure. Med Clin North Amer 1995;79:663-72.
12. Bergan T. Pharmacokinetics of the fluoroquinolones In: Andriole VT (ed). The quinolones. 6th ed, London: Academic Press, 1998:143-71.
13. Schentag JJ, Strenkoski-Nix LC, Nix DE, Forrest A. Pharmacodynamic interactions of antibiotics alone and in combination. Clin Infect Dis 1998;27:40-6.
14. Sanchez-Navarro A, Recio MMS. Basis of antiinfective therapy: Pharmacokinetic-pharmacodynamic criteria and methodology for dual dosage individualisation. Clin Pharmacokinet 1999;37:289-304.
15. Bouvier d'Yvoire MJY, Maire PH. Dosage regimens of antibacterials: Implications of pharmacokinetic/pharmacodynamic model. Clin Drug Invest 1996;11:229-39.
16. Lacy K, Nicolau DP, Nightingale H, Quintiliani R. The pharmacodynamics of aminoglycosides. Clin Infect Dis 1998;27:23-7.

Yazışma Adresi:

Prof. Dr. Lütfiye EROĞLU

İstanbul Tıp Fakültesi

Farmakoloji Anabilim Dalı

34390, Çapa - İSTANBUL

Makalenin Geliş Tarihi: 09.05.2000

Makalenin Kabul Tarihi: 19.05.2000